

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 18 January 1999 (18.01.99) | |
| International application No. PCT/EP98/03658 | Applicant's or agent's file reference 51412BWOM1XX00 |
| International filing date (day/month/year) 19 June 1998 (19.06.98) | Priority date (day/month/year) 20 June 1997 (20.06.97) |
| Applicant SPECK, Ulrich et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

 in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

14 December 1998 (14.12.98)

 in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|---|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer N. Fischer Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|---|--|



Translation

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 51412BWOM1XX00 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP98/03658 | International filing date (day/month/year) 19 June 1998 (19.06.1998) | Priority date (day/month/year) 20 June 1997 (20.06.1997) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 49/04 | | |
| Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

| | |
|---|---|
| Date of submission of the demand 14 December 1998 (14.12.1998) | Date of completion of this report 26 April 1999 (26.04.1999) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465 | Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0 |



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

the international application as originally filed.

the description, pages 1-11, as originally filed,

pages _____, filed with the demand,

pages _____, filed with the letter of _____,

pages _____, filed with the letter of _____.

the claims, Nos. 1-17, as originally filed,

Nos. _____, as amended under Article 19,

Nos. _____, filed with the demand,

Nos. _____, filed with the letter of _____,

Nos. _____, filed with the letter of _____.

the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,

sheets/fig _____, filed with the demand,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

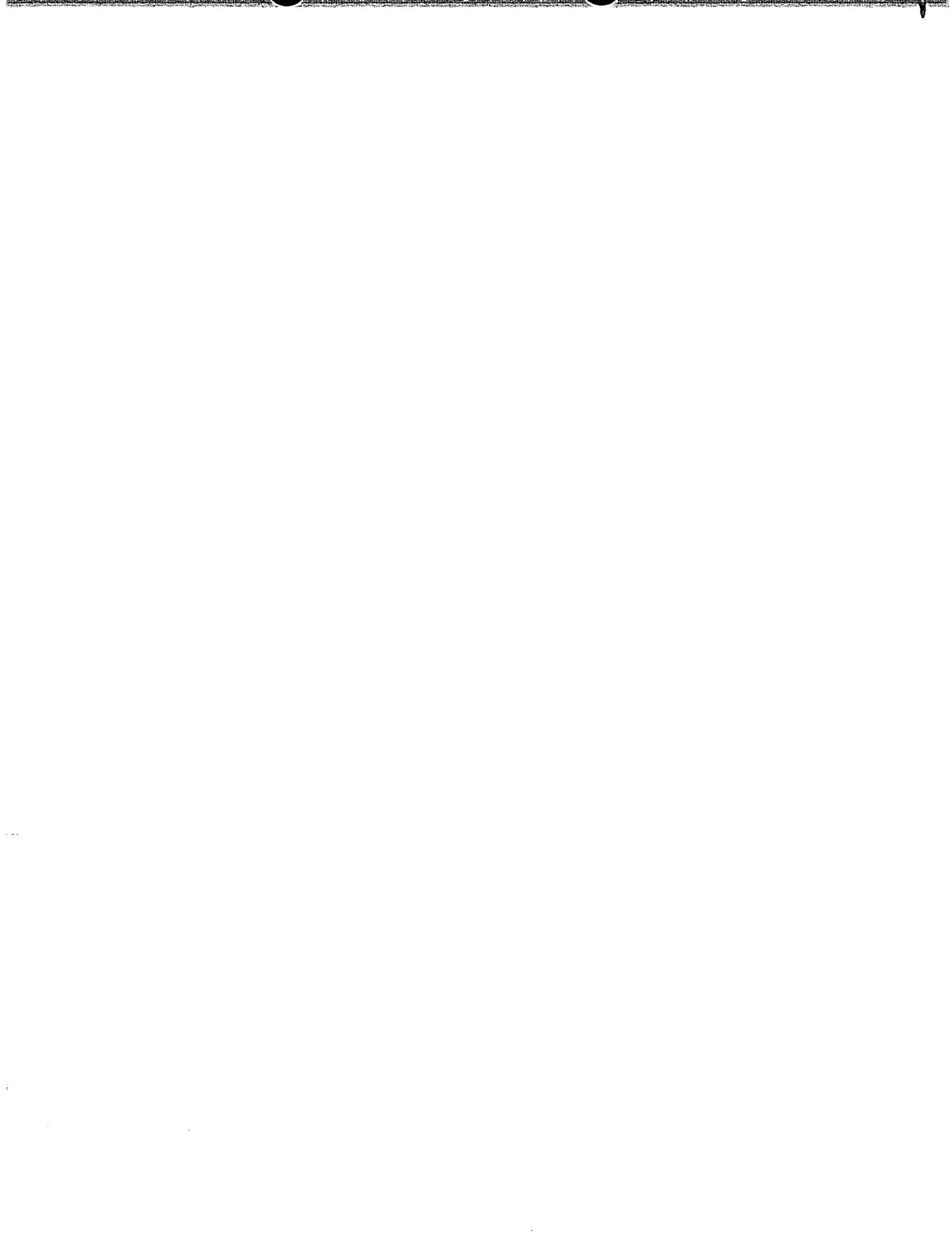
the description, pages _____

the claims, Nos. _____

the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/03658

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-17 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-17 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-17 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

1. The documents are numbered in the same order as in the search report.
2. Documents D1, D2, D4, D9, D10-D12 and D24 concern exclusively the use of contrasting agents in **computer tomography or magnetic resonance tomography** of the breast. None of the documents suggests the use of contrasting agents in **projection mammography**.

Document D3 is considered the closest prior art. That document describes, under the title "Results" (page 183) and in Table 7 (page 183), the comparison between the results of mammographies and those of **CTM examinations with and without contrasting agents**. That document does not contain any hint of the comparison between **mammographies, with and without contrasting agents**, and CTM. Consequently, document D3 did not suggest the use as per Claim 1 either.

The subject matter of the claims therefore involves an inventive step.



T 5 118

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 28 APR 1999

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| | | |
|--|---|--|
| Aktenzeichen des Annehmers oder Anwalts 51412BWOM1XX00 | WEITERES VORGEHEN | siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416) |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/03658 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/06/1998 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 20/06/1997 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K49/04 | | |
| Annehmer SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al. | | |

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragt Behörde erstellt und wird dem Annehmer gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I Grundlage des Berichts
- II Priorität
- III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|--|---|
| Datum der Einreichung des Antrags 14/12/1998 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 26.04.99 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Beeck, M Tel. Nr. (+49-89) 2399 |





INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/03658

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-11 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-17 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.:
 Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | |
|--------------------------------|--------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-17 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche 1-17 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche 1-17 |
| | Nein: Ansprüche |



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/03658

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt



- 1) Die Dokumente werden gemäß ihrer Reihenfolge im Recherchenbericht numeniert.
- 2) Die Dokumente D1, D2, D4, D9, D10 bis D12 und D14 betreffen ausschließlich die Verwendung von Kontrastmitteln bei der **Computertomographie** oder der **Magnetresonanztomographie** der Mamma. Keines der Dokumente legt die Verwendung von Kontrastmitteln in der **Projektionsmammografie** nahe.

Das Dokument D3 wird als das nächstliegende Dokument betrachtet. Dieses beschreibt auf S. 183, unter der Überschrift "Results" und in Tabelle 7 auf S. 183, Vergleiche der Ergebnisse von Mammographien mit denen von **CTM-Untersuchungen mit und ohne Kontrastmittel**. Das Dokument enthält keinen Hinweis darauf, daß **Mammographien mit und ohne Kontrastmittel** mit CTM verglichen wurden. Daher wurde die Verwendung gemäß Anspruch 1 auch nicht durch das Dokument D3 nahegelegt.

Dementsprechend beruht der Gegenstand der Patentansprüche auf einer erforderischen Tätigkeit.



| | | | |
|--|--|--|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 49/04, 49/00 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/58679 |
| | | | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03658 | | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). | |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juni 1998 (19.06.98) | | | |
| (30) Prioritätsdaten: 97250190.2 20. Juni 1997 (20.06.97) (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: AT usw. | | EP | |
| (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER- ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). | | Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> | |
| (72) Erfinder; und | | | |
| (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SPECK, Ulrich [DE/DE]; Fürstendamm 20, D-13465 Berlin (DE). VON BREN- NDORFF, Irte [DE/DE]; Hohleinstrasse 1, D-38106 Braunschweig (DE). | | | |

(54) Title: USE OF INTRAVENOUS CONTRAST AGENTS AND DEVICES FOR PROJECTION MAMMOGRAPHY

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON INTRAVENÖSEN KONTRASTMITTELN FÜR DIE PROJEKTIONSMAMMOGRAPHIE

(57) Abstract

The invention relates to the use of intravenous contrast agents for projection mammography and novel devices for carrying out projection mammography. The invention therefore relates to the use of intravenous contrast agents for producing a diagnostic medium for comparable to the most modern methods, such as magnetic resonance tomography (MRT) while having a wider range of applications and avoiding the cost of MRT. This novel method is simple and can be carried out without special inconvenience for the patients. It a) of previously detected lesions.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln für die Projektionsmammographie sowie neue Vorrichtungen für die Projektionsmammographie. Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln zur Herstellung eines diagnostischen Mittels für die Projektionsmammographie. Durch die zusätzliche intravenöse Kontrastmittelgabe erreicht die Projektionsmammographie eine mit den modernsten Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) vergleichbare Empfindlichkeit bei deutlich vielseitigerer Einsetzbarkeit und unter Vermeidung der Kosten der MRT. Das neue Verfahren ist einfach und ohne besondere Belastung der Patientinnen durchzuführen und ergibt eine wesentliche Verbesserung a) der Sensitivität für den Nachweis fokaler Läsionen in der Brust und b) zusätzliche Informationen über den Charakter vorher erkannter Läsionen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 98/03658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K49/04 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X | TEIFKE A. ET AL: "Spiral-Computertomographie der Mamma" ROFO FORTSCHR. GEB. RONTGENSTR. NEUEN BILDGEBENDEN VERFAHREN, 1994, VOL. 161, NO. 6, PAGE(S) 495-500, XP002049022 see abstract * Absatz PATIENTINNEN UND METHODE * | 1-17 |
| X | CHANG C H J ET AL: "SPECIFIC VALUE OF COMPUTED TOMOGRAPHIC BREAST SCANNER IN DIAGNOSIS OF BREAST DISEASES." RADIOLOGY, VOL. 132, NO. 3, PUBL. 1979, PAGE(S) 647-652., XP002049023 * Absatz TECHNIQUE * see page 648, right-hand column - page 649, right-hand column ---- | 1-17 -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

3 November 1998

09/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dullaart, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|-----------------|----------------|
| International | application No |
| PCT/EP 98/03658 | |

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | <p>GISVOLD JJ ET AL: "Clinical evaluation of computerized tomographic mammography." MAYO CLIN PROC, MAR 1977, VOL. 52, NO. 3, PAGE(S) 181-5, XP002049024</p> <p>see abstract</p> <p>see page 182, right-hand column - page 183, left-hand column</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>see page 185, right-hand column</p> <p>---</p> | 1-17 |
| X | <p>XIA L-T ET AL: "COMPUTED TOMOGRAPHIC DEPICTION OF BREAST CANCER." CHIN J CLIN ONCOL, VOL. 18, NO. 4, PUBL. 1991, PAGE(S) 198-200., XP002049025</p> <p>see abstract</p> <p>---</p> | 1-17 |
| X | <p>ROUX E. ET AL: "The use of contrast media in digital subtraction angiography" J. BELGE RADIOL., 1983, VOL. 66, NO. 4, PAGE(S) 297-300, XP002049026</p> <p>see abstract</p> <p>see tables</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>LEIKE J. ET AL: "Biodistribution and CT-imaging characteristics of iopromide -carrying liposomes in rats" JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH, 1996, VOL. 6, NO. 4, PAGE(S) 665-680, XP002049027</p> <p>see abstract</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>WO 96 16678 A (SCHERING AG) 6 June 1996</p> <p>see page 10, line 9 - line 10</p> <p>see example 8</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>HENZE A. ET AL: "Radio-opaque liposomes for the improved visualisation of focal liver disease by computerized tomography" COMPUT. MED. IMAGING GRAPH., 1989, VOL. 13, NO. 6, PAGE(S) 455-462, XP002049028</p> <p>see abstract</p> <p>see figure 1</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>---</p> | 1-17 |
| X | <p>KAISER W A ET AL: "MODERNE DIAGNOSTIK DER MAMMA" GEBURTSH FRAUENHEILKD, VOL. 53, NO. 1, PUBL. 1993, PAGE(S) 1-14., XP002049029</p> <p>see abstract</p> <p>* Absatz BEWERTUNG *</p> <p>---</p> | 1-17 |
| | -/- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 98/03658

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | <p>PIERCE W B ET AL: "THREE-DIMENSIONAL GADOLINIUM-ENHANCED MR IMAGING OF THE BREAST PULSE SEQUENCE WITH FAT SUPPRESSION AND MAGNETIZATION TRANSFER CONTRAST WORK IN PROGRESS."</p> <p>RADIOLOGY, VOL. 181, NO. 3, PUBL. 1991, PAGE(S) 757-763., XP002049030</p> <p>see page 758, middle column - right-hand column</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>---</p> | 1-17 |
| X | <p>KENNEY PJ ET AL: "Computed model of gadolinium enhanced MRI of breast disease."</p> <p>EUR J RADIOL, FEB 1997, VOL. 24, NO. 2, PAGE(S) 109-19, XP002049031</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>* Absatz DISCUSSION *</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>HELBICH TH ET AL: "Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-99m sestamibi scintimammography."</p> <p>RADIOLOGY, FEB 1997, VOL. 202, NO. 2, PAGE(S) 421-9, XP002049033</p> <p>see abstract</p> <p>see page 423</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>EHRITT-BRAUN C ET AL: "Optimizing intravenous bolus contrast medium injection in cervical CT diagnosis!"</p> <p>AKTUELLE RADIOL, SEP 1994, VOL. 4, NO. 5, PAGE(S) 222-4, XP002049034</p> <p>see abstract</p> <p>* Absatz ERGEBNISSE *</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>PALMEDO H ET AL: "Scintimammography with Tc-99m MIBI in Patients with Suspicion of Primary Breast Cancer"</p> <p>NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 23, no. 6, August 1996, page 681-684 XP004070330</p> <p>see the whole document</p> <p>---</p> | 1-17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP98/03658

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-17 in part because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 98/03658

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

In view of the large number of compounds theoretically defined in the independent claims, the search had to be restricted for economic reasons. The search was restricted to substances supported by pharmacological data and/or to the compounds to which specific claim was laid and to the underlying idea of the present Application. (See Guidelines, Chapter III, Paragraph 2.3).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| | |
|-----------------|----------------|
| International | Application No |
| PCT/EP 98/03658 | |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 9616678 | A 06-06-1996 | AU 3922795 A | 19-06-1996 |
| | | AU 4173896 A | 19-06-1996 |
| | | AU 4254696 A | 19-06-1996 |
| | | AU 4299496 A | 19-06-1996 |
| | | CA 2206397 A | 06-06-1996 |
| | | CA 2206522 A | 06-06-1996 |
| | | CA 2206558 A | 06-06-1996 |
| | | CA 2206576 A | 06-06-1996 |
| | | CN 1167443 A | 10-12-1997 |
| | | CN 1167444 A | 10-12-1997 |
| | | CZ 9701667 A | 12-11-1997 |
| | | CZ 9701668 A | 17-09-1997 |
| | | WO 9616677 A | 06-06-1996 |
| | | WO 9616928 A | 06-06-1996 |
| | | WO 9616929 A | 06-06-1996 |
| | | EP 0794799 A | 17-09-1997 |
| | | EP 0794800 A | 17-09-1997 |
| | | EP 0794938 A | 17-09-1997 |
| | | EP 0794939 A | 17-09-1997 |
| | | FI 972285 A | 29-05-1997 |
| | | FI 972286 A | 29-05-1997 |
| | | FI 972287 A | 29-05-1997 |
| | | FI 972288 A | 29-05-1997 |
| | | HU 77284 A | 30-03-1998 |
| | | HU 77553 A | 28-05-1998 |
| | | JP 10509734 T | 22-09-1998 |
| | | NO 972457 A | 30-07-1997 |
| | | NO 972458 A | 29-05-1997 |
| | | NO 972459 A | 29-07-1997 |
| | | NO 972460 A | 29-05-1997 |
| | | PL 320462 A | 29-09-1997 |
| | | PL 320482 A | 29-09-1997 |
| | | SK 68997 A | 05-11-1997 |
| | | US 5672335 A | 30-09-1997 |
| | | US 5746995 A | 05-05-1998 |

PATENT COOPERATION TREATY

Patente
MR
PCT

10. NOV. 1998

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
D-13353 Berlin
ALLEMAGNE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year)

03 November 1998 (03.11.98)

Applicant's or agent's file reference

51412BWOM1XX00 - P

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP98/03658

International filing date (day/month/year)

19 June 1998 (19.06.98)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

20 June 1997 (20.06.97)

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| <u>Priority date</u> | <u>Priority application No.</u> | <u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u> | <u>Date of receipt of priority document</u> |
|-------------------------|---------------------------------|---|---|
| 20 June 1997 (20.06.97) | 97250190.2 | EP | 30 Octo 1998 (30.10.98) |

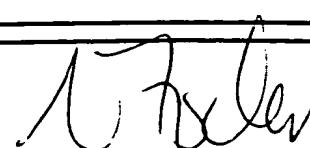
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

N. Fischer

Telephone No. (41-22) 338.83.38





**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|--|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51412BWOM1XX00 | WEITERES VORGEHEN | siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/ 03658 | Internationales Anmeldedatum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i> 19/06/1998 | (Frühestes) Prioritätsdatum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i> 20/06/1997 |
| Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al. | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt **7** Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).
2. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).
3. In der internationalen Anmeldung ist **ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** offenbart: die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt.
 - das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
 - das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde.
 - dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
 - das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
 - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.

VERWENDUNG VON INTRAVENÖSEN KONTRASTMITTELN FÜR DIE PROJEKTIONSMAMMOGRAPHIE

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
 - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:

Abb. Nr. _____

 - wie vom Anmelder vorgeschlagen
 - weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
 - weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
 - keine der Abb.



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03658

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. 1-17 TEILWEISE weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/SIA/210

3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

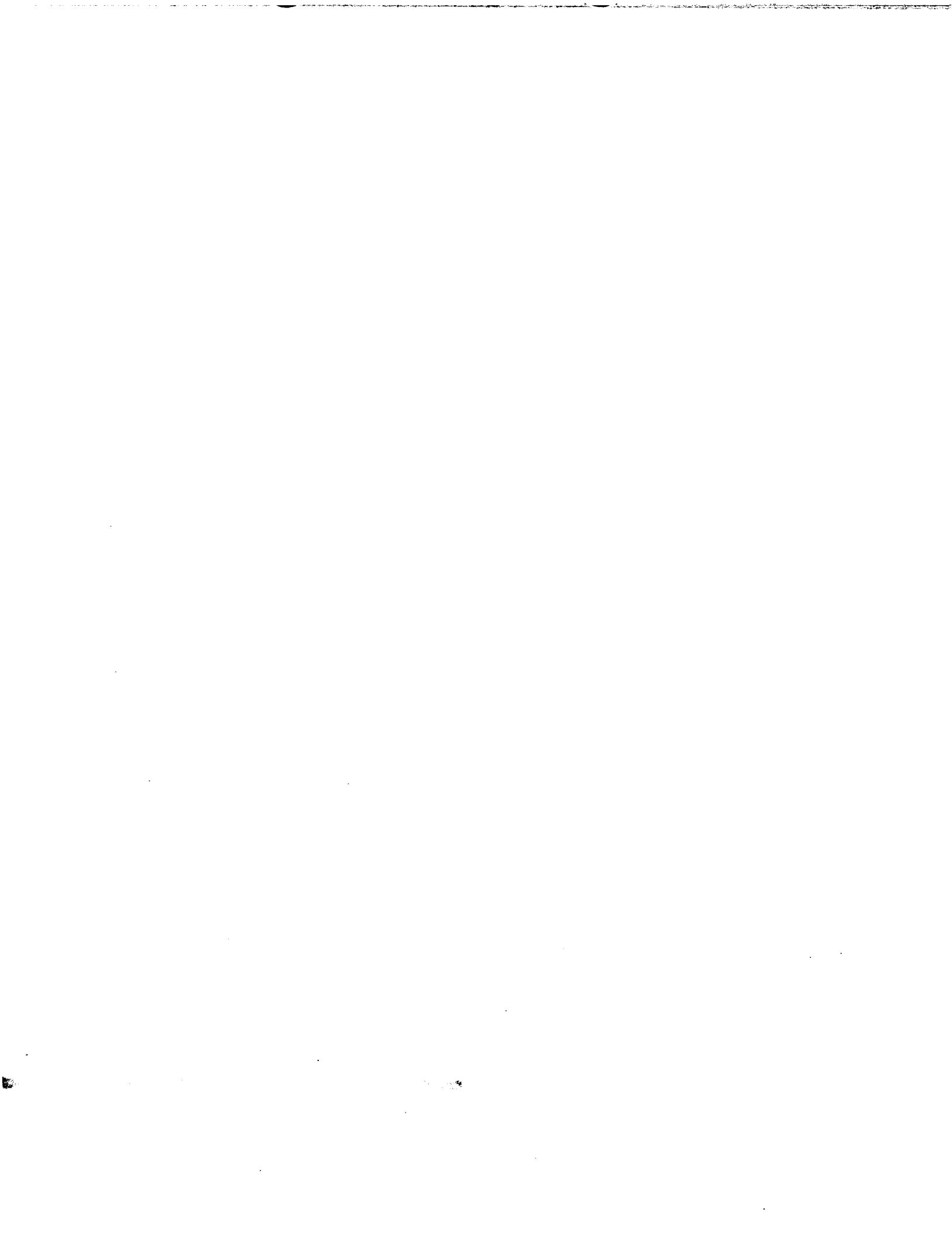
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.



| WEITERE ANGABEN | PCT/ISA/ 210 |
|-----------------|--|
| | <p>Wegen der Großen Zahl der Verbindungen, die in den unabhängigen Ansprüchen theoretisch definiert werden, müßte die Recherche aus ökonomischen Gründen eingeschränkt werden. Die Recherche beschränkte sich auf durch pharmakologische Daten gestützte Substanzen und/oder auf die spezifisch beanspruchte Verbindungen, sowie auf den unterliegenden Gedanke der vorliegenden Anmeldung. (Siehe Richtlinien, Kapitel III, Paragraph 2.3).</p> |



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/ 03658

Feld III**WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln für die Projektionsmammographie sowie neue Vorrichtungen für die Projektionsmammographie.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln zur Herstellung eines diagnostischen Mittels für die Projektionsmammographie. Durch die zusätzliche intravenöse Kontrastmittelgabe erreicht die Projektionsmammographie eine mit den modernsten Verfahren wie der Magnetresonanzmammographie (MRT) vergleichbare Empfindlichkeit bei deutlich vielseitigerer Einsetzbarkeit und unter Vermeidung der Kosten der MRT. Das neue Verfahren ist einfach und ohne besondere Belastung der Patientinnen durchzuführen und ergibt eine wesentliche Verbesserung a) der Sensitivität für den Nachweis fokaler Läsionen in der Brust und b) zusätzliche Informationen über den Charakter vorher erkannter Läsionen.



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03658

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K49/04 A61K49/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ³ | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|---|--------------------|
| X | TEIFKE A. ET AL: "Spiral-Computertomographie der Mamma" ROFO FORTSCHR. GEB. RONTGENSTR. NEUEN BILDGEBENDEN VERFAHREN, 1994, VOL. 161, NO. 6, PAGE(S) 495-500, XP002049022 siehe Zusammenfassung * Absatz PATIENTINNEN UND METHODE * --- | 1-17 |
| X | CHANG C H J ET AL: "SPECIFIC VALUE OF COMPUTED TOMOGRAPHIC BREAST SCANNER IN DIAGNOSIS OF BREAST DISEASES." RADIOLOGY, VOL. 132, NO. 3, PUBL. 1979, PAGE(S) 647-652., XP002049023 * Absatz TECHNIQUE * siehe Seite 648, rechte Spalte - Seite 649, rechte Spalte --- -/- | 1-17 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

³ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

3. November 1998

09/11/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Dullaart, A



INTERNATIONALER PESCHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/03658

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | GISVOLD JJ ET AL: "Clinical evaluation of computerized tomographic mammography." MAYO CLIN PROC, MAR 1977, VOL. 52, NO. 3, PAGE(S) 181-5, XP002049024 siehe Zusammenfassung siehe Seite 182, rechte Spalte - Seite 183, linke Spalte siehe Absatz RESULTS siehe Seite 185, rechte Spalte --- | 1-17 |
| X | XIA L-T ET AL: "COMPUTED TOMOGRAPHIC DEPICTION OF BREAST CANCER." CHIN J CLIN ONCOL, VOL. 18, NO. 4, PUBL. 1991, PAGE(S) 198-200., XP002049025 siehe Zusammenfassung --- | 1-17 |
| X | ROUX E. ET AL: "The use of contrast media in digital subtraction angiography" J. BELGE RADIOL., 1983, VOL. 66, NO. 4, PAGE(S) 297-300, XP002049026 siehe Zusammenfassung siehe Tabellen --- | 1-17 |
| Y | LEIKE J. ET AL: "Biodistribution and CT-imaging characteristics of iopromide -carrying liposomes in rats" JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH, 1996, VOL. 6, NO. 4, PAGE(S) 665-680, XP002049027 siehe Zusammenfassung siehe Absatz RESULTS --- | 1-17 |
| Y | WO 96 16678 A (SCHERING AG) 6. Juni 1996 siehe Seite 10, Zeile 9 - Zeile 10 siehe Beispiel 8 --- | 1-17 |
| Y | HENZE A. ET AL: "Radio-opaque liposomes for the improved visualisation of focal liver disease by computerized tomography" COMPUT. MED. IMAGING GRAPH., 1989, VOL. 13, NO. 6, PAGE(S) 455-462, XP002049028 siehe Zusammenfassung siehe Abbildung 1 siehe Absatz RESULTS --- | 1-17 |
| X | KAISER W A ET AL: "MODERNE DIAGNOSTIK DER MAMMA" GEBURTSH FRAUENHEILKD, VOL. 53, NO. 1, PUBL. 1993, PAGE(S) 1-14., XP002049029 siehe Zusammenfassung * Absatz BEWERTUNG * --- | 1-17 |
| | -/-- | |



INTERNATIONALER PUBLISCHERENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03658

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie? | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | PIERCE W B ET AL: "THREE-DIMENSIONAL GADOLINIUM-ENHANCED MR IMAGING OF THE BREAST PULSE SEQUENCE WITH FAT SUPPRESSION AND MAGNETIZATION TRANSFER CONTRAST WORK IN PROGRESS." RADIOLOGY, VOL. 181, NO. 3, PUBL. 1991, PAGE(S) 757-763., XP002049030 siehe Seite 758, mittlere Spalte - rechte Spalte siehe Absatz RESULTS --- | 1-17 |
| X | KENNEY PJ ET AL: "Computed model of gadolinium enhanced MRI of breast disease." EUR J RADIOL, FEB 1997, VOL. 24, NO. 2, PAGE(S) 109-19, XP002049031 siehe Absatz RESULTS * Absatz DISCUSSION * | 1-17 |
| Y | HELBICH TH ET AL: "Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-99m sestamibi scintimammography." RADIOLOGY, FEB 1997, VOL. 202, NO. 2, PAGE(S) 421-9, XP002049033 siehe Zusammenfassung siehe Seite 423 siehe Absatz RESULTS --- | 1-17 |
| Y | EHRITT-BRAUN C ET AL: "Optimizing intravenous bolus contrast medium injection in cervical CT diagnosis!" AKTUELLE RADIOL, SEP 1994, VOL. 4, NO. 5, PAGE(S) 222-4, XP002049034 siehe Zusammenfassung * Absatz ERGEBNISSE * | 1-17 |
| Y | PALMEDO H ET AL: "Scintimammography with Tc-99m MIBI in Patients with Suspicion of Primary Breast Cancer" NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, Bd. 23, Nr. 6, August 1996, Seite 681-684 XP004070330 siehe das ganze Dokument ----- | 1-17 |



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03658

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 9616678 | A 06-06-1996 | AU 3922795 A | 19-06-1996 |
| | | AU 4173896 A | 19-06-1996 |
| | | AU 4254696 A | 19-06-1996 |
| | | AU 4299496 A | 19-06-1996 |
| | | CA 2206397 A | 06-06-1996 |
| | | CA 2206522 A | 06-06-1996 |
| | | CA 2206558 A | 06-06-1996 |
| | | CA 2206576 A | 06-06-1996 |
| | | CN 1167443 A | 10-12-1997 |
| | | CN 1167444 A | 10-12-1997 |
| | | CZ 9701667 A | 12-11-1997 |
| | | CZ 9701668 A | 17-09-1997 |
| | | WO 9616677 A | 06-06-1996 |
| | | WO 9616928 A | 06-06-1996 |
| | | WO 9616929 A | 06-06-1996 |
| | | EP 0794799 A | 17-09-1997 |
| | | EP 0794800 A | 17-09-1997 |
| | | EP 0794938 A | 17-09-1997 |
| | | EP 0794939 A | 17-09-1997 |
| | | FI 972285 A | 29-05-1997 |
| | | FI 972286 A | 29-05-1997 |
| | | FI 972287 A | 29-05-1997 |
| | | FI 972288 A | 29-05-1997 |
| | | HU 77284 A | 30-03-1998 |
| | | HU 77553 A | 28-05-1998 |
| | | JP 10509734 T | 22-09-1998 |
| | | NO 972457 A | 30-07-1997 |
| | | NO 972458 A | 29-05-1997 |
| | | NO 972459 A | 29-07-1997 |
| | | NO 972460 A | 29-05-1997 |
| | | PL 320462 A | 29-09-1997 |
| | | PL 320482 A | 29-09-1997 |
| | | SK 68997 A | 05-11-1997 |
| | | US 5672335 A | 30-09-1997 |
| | | US 5746995 A | 05-05-1998 |



PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|---|--|--|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 49/04, 49/00 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/58679 |
| | | | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03658 | | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). | |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juni 1998 (19.06.98) | | | |
| (30) Prioritätsdaten: 97250190.2 20. Juni 1997 (20.06.97) EP (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: AT usw. | | (45) Veröffentlichung Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen. | |
| (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER- ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). | | | |
| (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SPECK, Ulrich [DE/DE]; Fürstendamm 20, D-13465 Berlin (DE). VON BRENDORFF, Irte [DE/DE]; Hohleinstrasse 1, D-38106 Braunschweig (DE). | | | |

(54) Title: USE OF INTRAVENOUS CONTRAST AGENTS AND DEVICES FOR PROJECTION MAMMOGRAPHY

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON INTRAVENÖSEN KONTRASTMITTELN FÜR DIE PROJEKTIONSMAMMOGRAPHIE

(57) Abstract

The invention relates to the use of intravenous contrast agents for projection mammography and novel devices for carrying out projection mammography. The invention therefore relates to the use of intravenous contrast agents for producing a diagnostic medium for projection mammography. With the additional intravenous administration of contrast agent, projection mammography attains a sensitivity comparable to the most modern methods, such as magnetic resonance tomography (MRT) while having a wider range of applications and avoiding the cost of MRT. This novel method is simple and can be carried out without special inconvenience for the patients. It a) considerably improves sensitivity for demonstrating focal lesions in the mammae and b) provides additional information on the character of previously detected lesions.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln für die Projektionsmammographie sowie neue Vorrichtungen für die Projektionsmammographie. Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln zur Herstellung eines diagnostischen Mittels für die Projektionsmammographie. Durch die zusätzliche intravenöse Kontrastmittelgabe erreicht die Projektionsmammographie eine mit den modernsten Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) vergleichbare Empfindlichkeit bei deutlich vielseitigerer Einsetzbarkeit und unter Vermeidung der Kosten der MRT. Das neue Verfahren ist einfach und ohne besondere Belastung der Patientinnen durchzuführen und ergibt eine wesentliche Verbesserung a) der Sensitivität für den Nachweis fokaler Läsionen in der Brust und b) zusätzliche Informationen über den Charakter vorher erkannter Läsionen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | | |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CM | Kamerun | KR | Korea | PL | Polen | | |
| CN | China | KZ | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

VERWENDUNG VON INTRAVENÖSEN KONTRASTMITTELN FÜR DIE PROJEKTIONSMAMMOGRAPHIE

Die Erfindung betrifft die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln für die
5 Projektionsmammographie sowie neue Vorrichtungen für die Projektionsmammo-
graphie.

Stand der Technik

Die Mammographie ist eine seit Jahrzehnten etablierte und immer weiter ver-
besserte Röntgentechnik zur Früherkennung, zum röntgenologischen Nachweis, zur
10 Charakterisierung und Lokalisation von Brusttumoren. Sie ist in mehrerer Hinsicht
unerreicht in ihrer Leistungsfähigkeit und Verfügbarkeit für die Patientinnen. Der
größte Nachteil ist eine unvollkommene Nachweisempfindlichkeit für Tumoren
geringerer Größe und ohne erkennbaren Mikrokalk.

Es ist schon früh versucht worden, Kontrastmittel zur Verbesserung der
15 Projektionsmammographie einzusetzen. Zu diesem Zweck wurden geeignete
Präparate in die Milchgänge eingeführt und deren Verteilung in der Brust
zum Nachweis und zur Charakterisierung von Läsionen genutzt. Eine Über-
sicht gibt die Arbeit von R. Bjørn-Hansen: Contrast-mammography, Brit. J.
Radiol. 38, 947-951, 1965. Die Technik ist auch als Galaktographie bekannt.
20 Der Kontrast wird durch konzentrierte iodhaltige Kontrastmittel erzielt (> 100
mg Iod/ml). Weiterhin wurden Kontrastmittel direkt in verdächtige oder
tumoröse Läsionen der Brust injiziert, um diese entweder zu charakterisieren
(z. B. Lehto M. u. Mathiesen T.I.: Adenography: An ancillary diagnostic

method of circumscribed lesions of the breast with a positive contrast agent, *Breast Dis*, 6, 259-268, 1993) oder zu markieren (z. B. Raininko R., Linna M.I., Rasanen O.: *Preoperative localization of nonpalpable breast tumors. Acta Chir Scand*, 142, 575-578, 1976). In beiden Fällen werden unver-
5 dünnste, handelsübliche Kontrastmittel direkt zur Darstellung gebracht.

Die intravenöse Gabe von Röntgenkontrastmitteln zur Darstellung parenchymatöser Prozesse in der Projektionsradiographie ist die sehr seltene Ausnahme. Sie gelingt nur, wenn ein Gewebe oder Organ das Kontrastmittel aktiv anreichert. Dafür gibt es bisher zwei Beispiele: Die Dar-
10 stellung des gesunden Nierenparenchyms durch die heute gebräuchlichen Urographica und die Darstellung des gesunden Leber- und Milzparenchyms durch Emulsionen oder Suspensionen röntgendichter Substanzen. Beide Methoden werden nicht mehr (Leber, Milz) oder nur noch in Ausnahmefällen (Niere) angewandt. Nie ist es gelungen, intravenös verabreichte Röntgen-
15 kontrastmittel zur direkten Kontrastierung von Tumoren relevanter Größe in der Projektionsradiographie zu nutzen.

Die Computertomographie und insbesondere die Magnetresonanz-
tomographie sind für ihre sehr viel höhere Meßempfindlichkeit für Kontrast-
mittel bekannt. Dennoch war es überraschend, daß mit beiden Techniken
20 Brusttumoren nach intravenöser Kontrastmittelinfektion mit großer Sicherheit nachgewiesen werden konnten (Gisvold J.J., Karsell P.R., Reese E.C.: *Clinical evaluation of computerized tomographic mammography. Mayo Clin Proc* 52, 181-185, 1977; Teifke A., Schweden F., Cagil H., Kanczor H.U., Mohr W., Thelen M.: *Spiral-Computertomographie der Mamma. Fortschr Röntgenstr* 161, 495-500, 1994; Heywang S.H., Hahn D., Schmidt H.,
25 Kirschke I., Eiermann W., Bassermann R., Lissner J.: *MR imaging of the breast using Gadolinium DTPA. J Comp Ass Tomogr* 10, 199-204, 1986.

Auch nach Publikation der Kontrastverstärkung von Brusttumoren durch intravenöse Kontrastmittelgabe in der CT wurde bisher die Nachweis-
30 empfindlichkeit der Projektionsmammographie für iodhaltige Kontrastmittel für zu gering gehalten, um diesen in der CT erkennbaren Effekt in der Mammographie nutzen zu können. Die Nutzbarkeit der als weniger röntgen-
dicht bekannten bromhaltigen Kontrastmittel oder der nur in geringerer Kon-
zentration verfügbaren Metallchelatlösungen für diese Anwendung ist daher
35 noch unwahrscheinlicher. Fritz S.L., Chang C.H.J. und Livingston W.H.:

- 3 -

(Scatter/primary ratios for X-ray spectra modified to enhance iodine contrast in screen-film mammography, Med Phys 10, 866-870, 1983) untersuchen daher die Frage, ob durch verschiedene physikalische Maßnahmen eine Strahlenqualität erzeugt werden kann, die dem Absorptionsspektrum des Iods besser gerecht wird. Die Ergebnisse ihrer Arbeit werden als noch nicht befriedigend angesehen, einer weiteren Optimierung des Röntgenspektrums werden jedoch gewisse Chancen eingeräumt.

10 Mitte der achtziger Jahre wurde versucht, die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) mit intravenöser Injektion von Kontrastmitteln einzusetzen. Das Verfahren hat sich nicht durchgesetzt, da die Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit zu gering ist und es in jedem Falle eine zusätzliche Untersuchung erfordert (Dean P.B., Sickles E.A.: Invest Radiol 20, 698-699, 1985).

15 Die genannten Methoden haben Vorteile gegenüber der konventionellen Projektionsmammographie, aber auch bedeutende Nachteile wie hohe Kosten und beschränkte Verfügbarkeit, fehlender Nachweis des für die Tumordiagnostik wichtigen Mikrokalk, geringere räumliche Auflösung, lange Untersuchungsdauer, schwierige Zugänglichkeit für Biopsien bzw. höhere Strahlenexposition. Wenn auch nicht jeder Nachteil für jede Technik zutrifft, 20 werden MR und erst recht CT heute nur bei einem sehr geringen Teil der betreffenden Patientinnen eingesetzt, die DSA wird praktisch überhaupt nicht für den Nachweis von Brusstumoren verwandt.

25 Wegen der nahezu universellen Verfügbarkeit, geringen Kosten und in vieler Hinsicht hohen Leistungsfähigkeit, ist daher eine Verbesserung der eingeführten Projektionsmammographie im Hinblick auf einen sicheren Tumornachweis von großer Bedeutung. In dieser Hinsicht sind auch bereits viele Versuche unternommen worden. Insbesondere wurden die Aufnahmetechnik und das verwendete Filmmaterial über Jahrzehnte optimiert; die Xeroradiographie wurde erprobt. Neue Empfängersysteme und die Digitalisierung 30 versprechen weitere Fortschritte. Dennoch liegt die Projektionsmammographie, soweit bisher absehbar, deutlich unter der Sensitivität der bisher besten Methode, der kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun völlig überraschend gefunden, daß sich die als recht kontrastmittelunempfindlich bekannte Projektionsradiographie im speziellen Falle der Projektionsmammographie durch intravenöse Kontrastmittelgabe verbessern läßt, obwohl die Kontrastmittel auf dem Weg durch Herz und Lunge sehr stark verdünnt werden und eine aktive Anreicherung in Brusttumoren nicht bekannt ist.

5 Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln zur Herstellung eines diagnostischen Mittels für die Projektions-

10 mammographie.

Durch die zusätzliche intravenöse Kontrastmittelgabe erreicht die Projektionsmammographie eine mit den modernsten Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) vergleichbare Empfindlichkeit bei deutlich vielseitigerer Einsetzbarkeit und unter Vermeidung der Kosten der MRT.

15 Das neue Verfahren ist einfach und ohne besondere Belastung der Patientinnen durchzuführen und ergibt eine wesentliche Verbesserung

a) der Sensitivität für den Nachweis fokaler Läsionen in der Brust und
b) zusätzliche Informationen über den Charakter vorher erkannter Läsionen.

20 Die erfindungsgemäße Verwendung kann mit heute verfügbaren Geräten und Mitteln z. B. wie folgt durchgeführt werden, sofern die Geräte bei niedriger Strahlenenergie - wie in der Projektionsmammographie üblich - betrieben werden.

Das Meßverfahren wird vorzugsweise wie folgt durchgeführt:

1) Es wird ein normales Mammogramm aufgenommen
25 (Prä-Kontrastaufnahme).

2) Die Patientin erhält ein gebräuchliches urographisches Röntgenkontrastmittel in einer Dosis von zirka 0,5 g bis 1,5 g Iod/kg Körpergewicht rasch intravenös injiziert oder infundiert.

3) 30 Sekunden bis 1 Minute nach Ende der Injektion wird ein zweites Mammogramm aufgenommen (Post-Kontrastaufnahme).

30 Gegebenenfalls werden weitere Aufnahmen bis zirka 5 Minuten nach Injektionsende aufgenommen, welche bei Bedarf zusätzliche Informationen über die Eigenschaften der Läsion geben können.

- 5 -

Geräte und Geräteeinstellungen von weniger als 50 kV sind für die erfindungsgemäße Verwendung geeignet; bevorzugt ist die Nutzung von Strahlung entsprechend 20 kV bis 40 kV, besonders bevorzugt ist eine Strahlenenergie von 25 kV bis 35 kV.

- 5 Für die erfindungsgemäße Verwendung sind alle Verbindungen geeignet, die für die Herstellung wasserlöslicher urographischer Kontrastmittel üblicherweise Verwendung finden. Als Beispiele seien genannt: Meglumin oder Lysin Diatrizoat, Iothalamat, Ioxithalamat, Iopromid, Iohexol, Iomeprol, Iopamidol, Ioversol, Iobitridol, Iopentol, Iotrolan, Iodixanol und Ioxilan (INN).
- 10 Es können aber auch iodfreie Verbindungen verwendet werden, wie z.B.:
 1. Kontrastmittel, die Brom als bildgebendes Element enthalten,
 2. Kontrastmittel, die Elemente der Ordnungszahlen 34, 42, 44 - 52, 54 - 60, 62 - 79, 82 oder 83 als bildgebendes Element enthalten,
 3. Kontrastmittel, die Chelatverbindungen von Elementen der Ordnungs-15 zahlen 56 - 60, 62 - 79, 82 oder 83 als bildgebendes Element enthalten.

Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung derartiger iodfreier Verbindungen.

Die heute gebräuchlichen urographischen Röntgenkontrastmittel sind für das beschriebene Verfahren hervorragend geeignet. Es wurde überraschend gefunden, daß anders als bei nahezu jedem anderen Röntgenverfahren in der Projektionsmammographie das Element Iod gegen das Element Brom ganz oder teilweise ausgetauscht werden kann. Dies ist zwar in der Vergangenheit auch diskutiert worden, hat sich aber wegen der deutlich geringeren Strahlenabsorption von Brom gegenüber Iod in keinem Röntgenverfahren bewährt. Die Projektionsmammographie stellt insofern eine Ausnahme dar. Sie ist eine neuartige überraschende Anwendung für die z.B. in der EP 0 118 348 A1 beschriebenen Verbindungen.

Weiterhin sind ausscheidbare und verträgliche Kontrastmittel basierend auf anderen kontrastgebenden Elementen, molekularen und supramolekularen Strukturen ebenfalls für die erfindungsgemäße Verwendung geeignet.

Als kontrastgebende Elementen sind vor allem solche mit den Ordnungszahlen 34, 42, 44 - 60, 62 - 79, 82 oder 83 geeignet. Die kontrastgebenden Elemente können kovalent an organische Moleküle gebunden sein oder als Komplexe vorliegen oder in makromolekulare Strukturen integriert sein.

5 Besonders vorteilhaft sind Substanzen mit einem Molekulargewicht von 10 000 bis 80 000 D. Weiterhin können die einzelnen Kontrastmittelmoleküle Bestandteil größerer Strukturen wie Assoziate, Liposomen, Emulgatortropfchen und Mikro- bzw. Nanopartikel sein (Parvez Z., Moncada R., Sovak M., eds.: Contrast Media: Biological Effects and clinical application. Vol. III, 10 CRC Press, Boca Raton, Florida 1987, 73-130).

Die Zubereitung erfolgt in pharmazeutisch üblicher Form in physiologisch verträglichen Trägermedien, bevorzugt Wasser, unter Verwendung gebräuchlicher Hilfsstoffe wie Stabilisatoren (z. B. Komplexe, Komplexbildner, Antioxydantien), Puffer (z. B. Tris, Citrat, Bicarbonat), Emulgatoren 15 und Substanzen zur Anpassung der Osmolalität und des Elektrolytgehaltes je nach Bedarf.

Bevorzugt sind Kontrastmittel mit Konzentrationen von 100 mg Iod/ml bis 500 mg Iod/ml, besonders bevorzugt sind nichtionische Röntgenkontrastmittel mit 200 mg Iod/ml bis 400 mg Iod/ml oder einer entsprechenden 20 Röntgendichte bei Wahl eines anderen strahlenabsorbierenden Elementes. Das Mittel kann in einer Dosis von 150 bis 1500 mg Iod/kg Körpergewicht (KG) appliziert werden.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung bromhaltiger Verbindungen wird im Kontrastmittel eine Konzentration von 100 bis 500 mg Brom/ml bevorzugt. 25 Die applizierbare Dosis beträgt 100 bis 1500 mg Brom/kg Körpergewicht.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung von Verbindungen der Elemente der Ordnungszahlen 34, 42, 44 - 52, 54 - 60, 62 - 79, 82 oder 83 wird im Kontrastmittel eine Konzentration von 10 mmol bis 2 mol/l - bezogen auf das bildgebende Element - bevorzugt. Die applizierbare Dosis beträgt 30 0,1 bis 2 mmol /kg Körpergewicht (bezogen auf das bildgebende Element). Bevorzugt ist der Bereich 0,2 bis 0,6 mmol/kg Körpergewicht.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung von die Chelatverbindungen von Elementen der Ordnungszahlen 56 - 60, 62 - 79, 82 oder 83 wird im Kontrastmittel eine Konzentration von 10 mmol bis 2 mol/l - bezogen auf das

- 7 -

bildgebende Element - bevorzugt. Die applizierbare Dosis beträgt 0,1 bis 2 mmol /kg Körpergewicht (bezogen auf das bildgebende Element). Bevorzugt ist der Bereich 0,2 bis 0,6 mmol/ kg Körpergewicht.

Eine bei der erfindungsgemäßen Verwendung sehr vorteilhafte Variante der 5 intravenösen Kontrast-Projektionsmammographie betrifft die Nutzung der Subtraktionstechnik, die in der Projektionsmammographie bisher nicht eingeführt ist. Entsprechende Verfahren haben sich aber in der Angiographie sehr bewährt. In der Angiographie sind allerdings auch wiederum wesentlich höhere lokale Iodkonzentrationen (im Blut) erforderlich, als sie in Brust- 10 tumoren erreichbar sind. Insofern war die Möglichkeit des Einsatzes dieser Technik zum Nachweis kleiner Läsionen nicht vorhersehbar. Das Verfahren beruht somit auf dem Einsatz von digitalen Bildempfängern in der Mammographie, die eine für diese Untersuchungsmethode hinreichend gute Ortsauflösung aufweisen müssen. Um diese für die Mammographie 15 notwendige Auflösung im digitalen Bild zu erreichen, ist es daher möglich, entweder mit digitalen Bildempfängern kleiner Pixelgrößen zu arbeiten oder digitale Bildempfänger in Verbindung mit der direktradiographischen Vergrößerungstechnik einzusetzen. Durch den kombinierten Einsatz der Vergrößerungstechnik mit digitalen Bildempfängern wird sowohl die 20 Kontrastauflösung als auch die Ortsauflösung deutlich verbessert. Dadurch wird gerade der Nachweis kleiner Läsionen wesentlich erleichtert. Das Verfahren beruht im wesentlichen auf folgenden Schritten:

- 1) Es wird ein normales Mammogramm aufgenommen (Prä-Kontrast- 25 aufnahme). Die Daten werden gespeichert.
- 2) Die Patientin erhält ein geeignetes Kontrastmittel in ausreichender Dosis rasch intravenös injiziert.
- 3) Ab 30 Sekunden nach Injektionsende werden eine oder mehrere weitere Mammogramme aufgenommen und gespeichert.
- 4) Die unter (1) erhobenen Daten werden mit den unter (3) erhobenen 30 Daten korreliert (vorzugsweise subtrahiert) und das Ergebnis entsprechend verstärkt und als Bild ausgegeben.

5) Gegebenenfalls werden Daten zur Geschwindigkeit und zum Ausmaß des Kontrastmittelanstiegs und zur Kinetik des Auswaschvorganges errechnet und separat dargestellt.

Die Erfindung betrifft daher auch eine Vorrichtung zur Projektionsmammo-

5 graphie gekennzeichnet durch eine für die mammographische Untersuchung hinreichende Ortsauflösung. Diese hinreichende Ortsauflösung wird entweder direkt über das Auflösungsvermögen des digitalen Bildempfängers erzielt oder durch eine Verknüpfung des digitalen Bildempfängers und der direktradiographischen Vergrößerungstechnik erreicht. Darüber hinaus
10 enthält die Vorrichtung mindestens eine Speichervorrichtung für die Präkontrastaufnahme, mindestens eine Speichervorrichtung für die Postkontrastaufnahme, mindestens eine Recheneinheit zur Korrelation (insbesondere Subtraktion) der verschiedenen Aufnahmen und eine Ausgabevorrichtung für das errechnete Mammogramm.
15 Außer der Korrelation von zeitlich aufeinanderfolgenden Aufnahmen oder Datensätzen ist auch die Korrelation von Aufnahmen, die mit unterschiedlicher Strahlenenergie angefertigt wurden von Vorteil. So kann z.B. bei der erfindungsgemäßen Verwendung bromhaltiger Verbindungen eine Auf-
nahme mit einer Strahlenenergie von $\varepsilon_1 = 35\text{ kV}$ und eine Aufnahme mit einer
20 Strahlenenergie von $\varepsilon_2 = 25\text{ kV}$ durchgeführt und die gespeicherten Auf-
nahmen miteinander korreliert - insbesondere voneinander subtrahiert - werden. In diesem Fall wird ebenfalls eine Unterdrückung der normalen Ge-
webestrukturen zugunsten des kontrastgebenden, intravenös zugeführten
Elementes erreicht, da sich die Strahlenabsorption des Gewebes bei den
25 gewählten Energien von denjenigen des Kontrastmittels unterscheidet.
Durch wiederholte Messung kann auch mittels einer derartigen Vorrichtung der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelkonzentration erfaßt und ausgewertet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vorrichtung zur

30 Projektionsmammographie gekennzeichnet durch mindestens eine Speichervorrichtung für eine Aufnahme bei einer Strahlenenergie ε_1 , mindestens eine Speichervorrichtung für eine Aufnahme bei einer Strahlen-
energie ε_2 , mindestens eine Recheneinheit zur Korrelation der verschiedenen Aufnahmen und eine Ausgabevorrichtung für das berechnete
35 Mammogramm.

- 9 -

Bei der klassischen Projektionsmammographie wird jeweils nur eine Mamma untersucht. Zur Limitierung der nötigen Kontrastmittelmenge ist es bei der erfindungsgemäßen Verwendung vorteilhaft, beide Mammea simultan zu untersuchen. Vorrichtungen, die eine derartige Untersuchung erlauben, sind 5 bisher nicht bekannt. Gegenstand der Erfindung sind daher auch Vorrichtungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie die simultane Untersuchung beider Mammea ermöglichen.

Ausführungsbeispiele:

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1: Phantomstudien

- 5 Wismut-, Iod- und bromhaltige Kontrastmittellösungen ((4S)-4-(Ethoxybenzyl)3,6,9-tris(carboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundecansäure, Wismutkomplex, Dinatriumalz, Iotrolan (INN) bzw. N-Cetyl-N,N,N-Trimethylammoniumbromid) werden mit einer Konzentration von 9,8 mg Bi/ml, 6 mg Iod/ml, bzw. 3,8 mg Br/ml in 2 % Agar hergestellt. Die Agargele
- 10 werden in Schichtdicken von 3 mm, 5 mm oder 10 mm geschnitten. Die kontrastmittelhaltigen Gele sowie ein Kontrollgel mit 2,8 mg NaCl/ml werden in einen Agarblock von 5 cm Stärke integriert. Das gesamte Phantom wird bei 28 kV und 63 mA entsprechend einem Mammogramm geröntgt, wobei die Röntgenstrahlung jeweils zirka 4 cm bis 5 cm kontrastmittelfreien Agar zu
- 15 passieren hat und 3 mm bis 10 mm kontrastmittelhaltigen Agar.

Ergebnis: Selbst die nur ca. 3 mm starken kontrastmittelhaltigen Agarstücke sind gut erkennbar. Brom ist bei äquimolarer Konzentration überraschenderweise etwa doppelt so wirksam wie Iod; Wismut mehr als dreifach so wirksam wie Iod (Figur 1).

- 20 Die Figur 1 zeigt eine Röntgenaufnahme bei 28 kV, 63 mA eines Agarphantoms mit eingebetteten kontrastmittelhaltigen Agarblöcken von: linke Reihe 5 mm Dicke, mittlere Reihe 10 mm Dicke, rechte Reihe 3 mm Dicke. Die Blöcke der oberen Reihe enthalten 3,8 mg Brom/ml, die der mittleren Reihe 6 mg Iod/ml, die der unteren Reihe 9,8 mg Bi/ml.
- 25 Der Block mit NaCl ist nicht sichtbar.

Bispiel 2: Intravenöse Kontrastmittel-Mammographie

Bei einer Patientin wurde mammographisch ein 1,5 cm x 0,8 cm großes Mammakarzinom aufgrund von Strukturen, Mikrokalk und Biopsie nachgewiesen. Präoperativ ist auf Multifocalität zu prüfen; dafür wird der

- 5 Patientin eine 1er-Verweilkanüle in die linke Armvene gelegt (V. cubitalis). Die Projektionsmammographie wird vor Kontrastmittelgabe wiederholt. Unmittelbar nach der Nativauflnahme beginnt die Infusion von 3 ml/kg Ultravist®-300 (Schering AG, Berlin; Wirkstoff: Iopromid (INN)) mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/sec. mittels eines automatischen Injektors. Die erste
- 10 Aufnahme nach Kontrastmittelgabe erfolgt 1 Minute nach Infusionsende. Die Position von Patientin und Aufnahmegerät bleibt während dieser Zeit völlig unverändert, ebenso die Aufnahmeverhältnisse mit 28 kV Röhrenspannung und 63 mAs.

- 15 Die Aufnahmen nach Kontrastmittelinfektion zeigen einen wesentlich vergrößerten Bereich der Kontrastmittelaufnahme gegenüber dem als Tumorbereich definierten Gewebe vor Kontrastmittelgabe, jedoch keine weiteren separaten anreichernden Herde in der Brust.

Patentansprüche

1. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln zur Herstellung eines diagnostischen Mittels für die Projektionsmammographie.
2. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das intravenöse Kontrastmittel Iod als kontrastgebendes Element enthält.
3. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das intravenöse Kontrastmittel Brom als kontrastgebendes Element enthält.
4. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das intravenöse Kontrastmittel eine Verbindung der Elemente der Ordnungszahlen 34, 42, 44 - 52, 54 - 60, 62-79, 82 oder 83 enthält.
5. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das intravenöse Kontrastmittel ein Metallchelat der Elemente der Ordnungszahlen 56-60, 62 - 79, 82 oder 83 enthält.
6. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das intravenöse Kontrastmittel ein Molekulargewicht von 10.000 bis 80.000 D aufweist.
7. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das intravenöse Kontrastmittel in höhermolekularen Strukturen vorliegt.
8. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das intravenöse Kontrastmittel in Form von Molekülassoziaten, Liposomen, Nano- oder Mikropartikeln vorliegt.
9. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Röntgendichte vorliegen, die 100 mg Iod/ml bis 500 mg Iod/ml entspricht.
- 25 10. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Konzentration von 100 mg Iod/ml bis 500 mg Iod/ml vorliegen.
11. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Dosis entsprechend 150 mg Iod/kg bis 30 1500 mg Iod/kg Körpergewicht verabreicht werden.

- 13 -

12. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Konzentration von 100 mg Brom/ml bis 500 mg Brom/ml vorliegen.
- 5 13. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Dosis entsprechend 100 mg Brom/kg bis 1500 mg Brom/kg Körpergewicht verabreicht werden.
14. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Konzentration von 10 mmol - 2 mol/l vorliegen.
- 10 15. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Dosis von 0,1 - 2 mmol/kg Körpergewicht appliziert werden.
- 15 16. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Konzentration von 10 mmol/l - 2 mol/l vorliegen.
17. Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Dosis von 0,1 - 2 mmol/kg Körpergewicht appliziert werden.

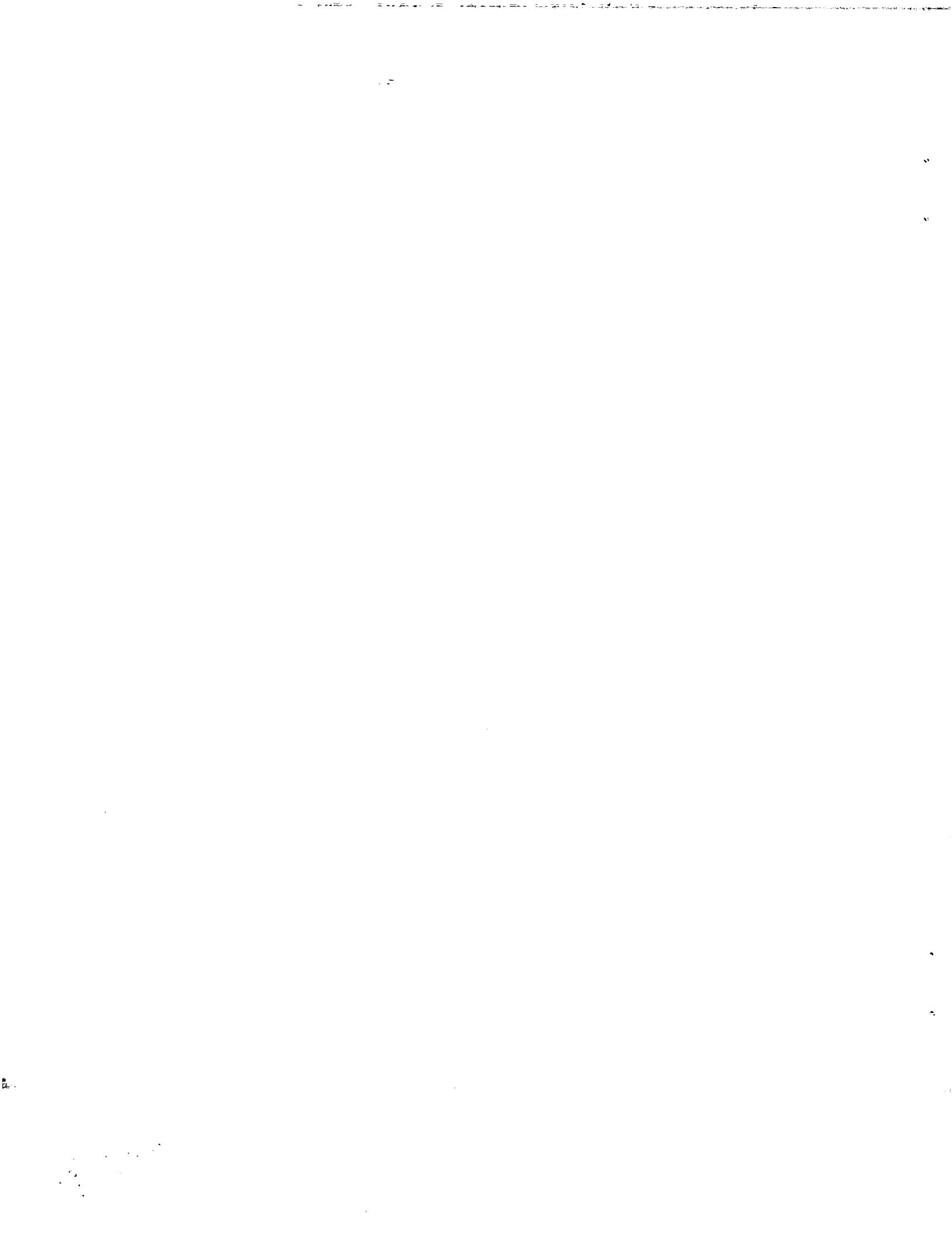
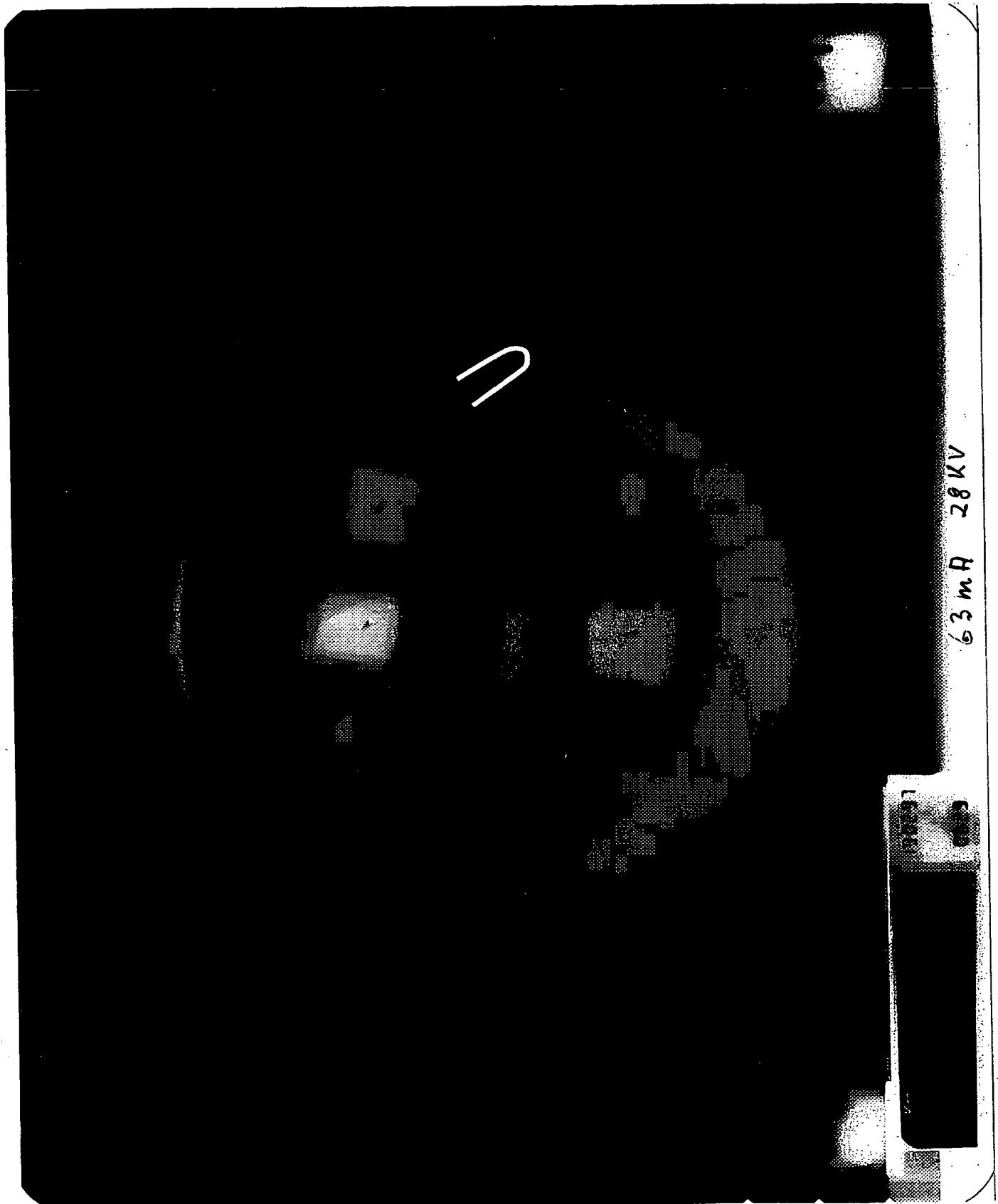


Fig. 1





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 98/03658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K49/04 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X | <p>TEIFKE A. ET AL: "Spiral-Computertomographie der Mamma" ROFO FORTSCHR. GEB. RONTGENSTR. NEUEN BILDGEBENDEN VERFAHREN, 1994, VOL. 161, NO. 6, PAGE(S) 495-500, XP002049022 see abstract * Absatz PATIENTINNEN UND METHODE *</p> <p>---</p> <p>CHANG C H J ET AL: "SPECIFIC VALUE OF COMPUTED TOMOGRAPHIC BREAST SCANNER IN DIAGNOSIS OF BREAST DISEASES." RADIOLOGY, VOL. 132, NO. 3, PUBL. 1979, PAGE(S) 647-652., XP002049023 * Absatz TECHNIQUE * see page 648, right-hand column - page 649, right-hand column</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p> | 1-17 |
| X | | 1-17 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 1998

Date of mailing of the international search report

09/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dullaart, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 98/03658

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | <p>GISVOLD JJ ET AL: "Clinical evaluation of computerized tomographic mammography." MAYO CLIN PROC, MAR 1977, VOL. 52, NO. 3, PAGE(S) 181-5, XP002049024</p> <p>see abstract</p> <p>see page 182, right-hand column - page 183, left-hand column</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>see page 185, right-hand column</p> <p>---</p> | 1-17 |
| X | <p>XIA L-T ET AL: "COMPUTED TOMOGRAPHIC DEPICTION OF BREAST CANCER." CHIN J CLIN ONCOL, VOL. 18, NO. 4, PUBL. 1991, PAGE(S) 198-200., XP002049025</p> <p>see abstract</p> <p>---</p> | 1-17 |
| X | <p>ROUX E. ET AL: "The use of contrast media in digital subtraction angiography" J. BELGE RADIOL., 1983, VOL. 66, NO. 4, PAGE(S) 297-300, XP002049026</p> <p>see abstract</p> <p>see tables</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>LEIKE J. ET AL: "Biodistribution and CT-imaging characteristics of iopromide -carrying liposomes in rats" JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH, 1996, VOL. 6, NO. 4, PAGE(S) 665-680, XP002049027</p> <p>see abstract</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>WO 96 16678 A (SCHERING AG) 6 June 1996</p> <p>see page 10, line 9 - line 10</p> <p>see example 8</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>HENZE A. ET AL: "Radio-opaque liposomes for the improved visualisation of focal liver disease by computerized tomography" COMPUT. MED. IMAGING GRAPH., 1989, VOL. 13, NO. 6, PAGE(S) 455-462, XP002049028</p> <p>see abstract</p> <p>see figure 1</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>---</p> | 1-17 |
| X | <p>KAISER W A ET AL: "MODERNE DIAGNOSTIK DER MAMMA" GEBURTSH FRAUENHEILKD, VOL. 53, NO. 1, PUBL. 1993, PAGE(S) 1-14., XP002049029</p> <p>see abstract</p> <p>* Absatz BEWERTUNG *</p> <p>---</p> <p>-/-</p> | 1-17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 98/03658

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | <p>PIERCE W B ET AL: "THREE-DIMENSIONAL GADOLINIUM-ENHANCED MR IMAGING OF THE BREAST PULSE SEQUENCE WITH FAT SUPPRESSION AND MAGNETIZATION TRANSFER CONTRAST WORK IN PROGRESS."</p> <p>RADIOLOGY, VOL. 181, NO. 3, PUBL. 1991, PAGE(S) 757-763., XP002049030</p> <p>see page 758, middle column - right-hand column</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>---</p> | 1-17 |
| X | <p>KENNEY PJ ET AL: "Computed model of gadolinium enhanced MRI of breast disease."</p> <p>EUR J RADIOL, FEB 1997, VOL. 24, NO. 2, PAGE(S) 109-19, XP002049031</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>* Absatz DISCUSSION *</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>HELBICH TH ET AL: "Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-99m sestamibi scintimammography."</p> <p>RADIOLOGY, FEB 1997, VOL. 202, NO. 2, PAGE(S) 421-9, XP002049033</p> <p>see abstract</p> <p>see page 423</p> <p>see paragraph RESULTS</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>EHRITT-BRAUN C ET AL: "Optimizing intravenous bolus contrast medium injection in cervical CT diagnosis!"</p> <p>AKTUELLE RADIOL, SEP 1994, VOL. 4, NO. 5, PAGE(S) 222-4, XP002049034</p> <p>see abstract</p> <p>* Absatz ERGEBNISSE *</p> <p>---</p> | 1-17 |
| Y | <p>PALMEDO H ET AL: "Scintimammography with Tc-99m MIBI in Patients with Suspicion of Primary Breast Cancer"</p> <p>NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 23, no. 6, August 1996, page 681-684 XP004070330</p> <p>see the whole document</p> <p>-----</p> | 1-17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP98/03658

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-17 in part because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 98/03658

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

In view of the large number of compounds theoretically defined in the independent claims, the search had to be restricted for economic reasons. The search was restricted to substances supported by pharmacological data and/or to the compounds to which specific claim was laid and to the underlying idea of the present Application. (See Guidelines, Chapter III, Paragraph 2.3).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP 98/03658

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------|------------------|
| WO 9616678 | A 06-06-1996 | AU | 3922795 A | 19-06-1996 |
| | | AU | 4173896 A | 19-06-1996 |
| | | AU | 4254696 A | 19-06-1996 |
| | | AU | 4299496 A | 19-06-1996 |
| | | CA | 2206397 A | 06-06-1996 |
| | | CA | 2206522 A | 06-06-1996 |
| | | CA | 2206558 A | 06-06-1996 |
| | | CA | 2206576 A | 06-06-1996 |
| | | CN | 1167443 A | 10-12-1997 |
| | | CN | 1167444 A | 10-12-1997 |
| | | CZ | 9701667 A | 12-11-1997 |
| | | CZ | 9701668 A | 17-09-1997 |
| | | WO | 9616677 A | 06-06-1996 |
| | | WO | 9616928 A | 06-06-1996 |
| | | WO | 9616929 A | 06-06-1996 |
| | | EP | 0794799 A | 17-09-1997 |
| | | EP | 0794800 A | 17-09-1997 |
| | | EP | 0794938 A | 17-09-1997 |
| | | EP | 0794939 A | 17-09-1997 |
| | | FI | 972285 A | 29-05-1997 |
| | | FI | 972286 A | 29-05-1997 |
| | | FI | 972287 A | 29-05-1997 |
| | | FI | 972288 A | 29-05-1997 |
| | | HU | 77284 A | 30-03-1998 |
| | | HU | 77553 A | 28-05-1998 |
| | | JP | 10509734 T | 22-09-1998 |
| | | NO | 972457 A | 30-07-1997 |
| | | NO | 972458 A | 29-05-1997 |
| | | NO | 972459 A | 29-07-1997 |
| | | NO | 972460 A | 29-05-1997 |
| | | PL | 320462 A | 29-09-1997 |
| | | PL | 320482 A | 29-09-1997 |
| | | SK | 68997 A | 05-11-1997 |
| | | US | 5672335 A | 30-09-1997 |
| | | US | 5746995 A | 05-05-1998 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatio : Aktenzeichen
PCT/EP 98/03658

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K49/04 A61K49/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | TEIFKE A. ET AL: "Spiral-Computertomographie der Mamma" ROFO FORTSCHR. GEB. RONTGENSTR. NEUEN BILDGEBENDEN VERFAHREN, 1994, VOL. 161, NO. 6, PAGE(S) 495-500, XP002049022 siehe Zusammenfassung * Absatz PATIENTINNEN UND METHODE * --- | 1-17 |
| X | CHANG C H J ET AL: "SPECIFIC VALUE OF COMPUTED TOMOGRAPHIC BREAST SCANNER IN DIAGNOSIS OF BREAST DISEASES." RADIOLOGY, VOL. 132, NO. 3, PUBL. 1979, PAGE(S) 647-652., XP002049023 * Absatz TECHNIQUE * siehe Seite 648, rechte Spalte - Seite 649, rechte Spalte --- -/- | 1-17 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussistung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| | |
|---|---|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 3. November 1998 | 09/11/1998 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Dullaart, A |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International : Aktenzeichen

PCT/EP 98/03658

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | GISVOLD JJ ET AL: "Clinical evaluation of computerized tomographic mammography." MAYO CLIN PROC, MAR 1977, VOL. 52, NO. 3, PAGE(S) 181-5, XP002049024 siehe Zusammenfassung siehe Seite 182, rechte Spalte - Seite 183, linke Spalte siehe Absatz RESULTS siehe Seite 185, rechte Spalte --- | 1-17 |
| X | XIA L-T ET AL: "COMPUTED TOMOGRAPHIC DEPICTION OF BREAST CANCER." CHIN J CLIN ONCOL, VOL. 18, NO. 4, PUBL. 1991, PAGE(S) 198-200., XP002049025 siehe Zusammenfassung --- | 1-17 |
| X | ROUX E. ET AL: "The use of contrast media in digital subtraction angiography" J. BELGE RADIOL., 1983, VOL. 66, NO. 4, PAGE(S) 297-300, XP002049026 siehe Zusammenfassung siehe Tabellen --- | 1-17 |
| Y | LEIKE J. ET AL: "Biodistribution and CT-imaging characteristics of iopromide -carrying liposomes in rats" JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH, 1996, VOL. 6, NO. 4, PAGE(S) 665-680, XP002049027 siehe Zusammenfassung siehe Absatz RESULTS --- | 1-17 |
| Y | WO 96 16678 A (SCHERING AG) 6. Juni 1996 siehe Seite 10, Zeile 9 - Zeile 10 siehe Beispiel 8 --- | 1-17 |
| Y | HENZE A. ET AL: "Radio-opaque liposomes for the improved visualisation of focal liver disease by computerized tomography" COMPUT. MED. IMAGING GRAPH., 1989, VOL. 13, NO. 6, PAGE(S) 455-462, XP002049028 siehe Zusammenfassung siehe Abbildung 1 siehe Absatz RESULTS --- | 1-17 |
| X | KAISER W A ET AL: "MODERNE DIAGNOSTIK DER MAMMA" GEBURTSH FRAUENHEILKD, VOL. 53, NO. 1, PUBL. 1993, PAGE(S) 1-14., XP002049029 siehe Zusammenfassung * Absatz BEWERTUNG * --- | 1-17 |
| | | -/- |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

| | |
|-----------------|--------------|
| Internatior | Aktenzeichen |
| PCT/EP 98/03658 | |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | PIERCE W B ET AL: "THREE-DIMENSIONAL GADOLINIUM-ENHANCED MR IMAGING OF THE BREAST PULSE SEQUENCE WITH FAT SUPPRESSION AND MAGNETIZATION TRANSFER CONTRAST WORK IN PROGRESS." RADIOLOGY, VOL. 181, NO. 3, PUBL. 1991, PAGE(S) 757-763., XP002049030 siehe Seite 758, mittlere Spalte - rechte Spalte siehe Absatz RESULTS --- | 1-17 |
| X | KENNEY PJ ET AL: "Computed model of gadolinium enhanced MRI of breast disease." EUR J RADIOL, FEB 1997, VOL. 24, NO. 2, PAGE(S) 109-19, XP002049031 siehe Absatz RESULTS * Absatz DISCUSSION * | 1-17 |
| Y | HELBICH TH ET AL: "Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-99m sestamibi scintimammography." RADIOLOGY, FEB 1997, VOL. 202, NO. 2, PAGE(S) 421-9, XP002049033 siehe Zusammenfassung siehe Seite 423 siehe Absatz RESULTS --- | 1-17 |
| Y | EHRITT-BRAUN C ET AL: "Optimizing intravenous bolus contrast medium injection in cervical CT diagnosis!" AKTUELLE RADIOL, SEP 1994, VOL. 4, NO. 5, PAGE(S) 222-4, XP002049034 siehe Zusammenfassung * Absatz ERGEBNISSE * | 1-17 |
| Y | PALMEDO H ET AL: "Scintimammography with Tc-99m MIBI in Patients with Suspicion of Primary Breast Cancer" NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, Bd. 23, Nr. 6, August 1996, Seite 681-684 XP004070330 siehe das ganze Dokument ----- | 1-17 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03658

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____ weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist. nämlich

2. Ansprüche Nr. **1-17 TEILWEISE** weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/SIA/210

3. Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 98/03658

| WEITERE ANGABEN | PCT/ISA/ 210 |
|---|--------------|
| Wegen der Großen Zahl der Verbindungen, die in den unabhängigen Ansprüchen theoretisch definiert werden, müßte die Recherche aus ökonomischen Gründen eingeschränkt werden. Die Recherche beschränkte sich auf durch pharmakologische Daten gestützte Substanzen und/oder auf die spezifisch beanspruchte Verbindungen, sowie auf den unterliegenden Gedanke der vorliegenden Anmeldung. (Siehe Richtlinien, Kapitel III, Paragraph 2.3). | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

| | |
|-----------------|--------------|
| Internation | Aktenzeichen |
| PCT/EP 98/03658 | |

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9616678 A | 06-06-1996 | AU 3922795 A | 19-06-1996 |
| | | AU 4173896 A | 19-06-1996 |
| | | AU 4254696 A | 19-06-1996 |
| | | AU 4299496 A | 19-06-1996 |
| | | CA 2206397 A | 06-06-1996 |
| | | CA 2206522 A | 06-06-1996 |
| | | CA 2206558 A | 06-06-1996 |
| | | CA 2206576 A | 06-06-1996 |
| | | CN 1167443 A | 10-12-1997 |
| | | CN 1167444 A | 10-12-1997 |
| | | CZ 9701667 A | 12-11-1997 |
| | | CZ 9701668 A | 17-09-1997 |
| | | WO 9616677 A | 06-06-1996 |
| | | WO 9616928 A | 06-06-1996 |
| | | WO 9616929 A | 06-06-1996 |
| | | EP 0794799 A | 17-09-1997 |
| | | EP 0794800 A | 17-09-1997 |
| | | EP 0794938 A | 17-09-1997 |
| | | EP 0794939 A | 17-09-1997 |
| | | FI 972285 A | 29-05-1997 |
| | | FI 972286 A | 29-05-1997 |
| | | FI 972287 A | 29-05-1997 |
| | | FI 972288 A | 29-05-1997 |
| | | HU 77284 A | 30-03-1998 |
| | | HU 77553 A | 28-05-1998 |
| | | JP 10509734 T | 22-09-1998 |
| | | NO 972457 A | 30-07-1997 |
| | | NO 972458 A | 29-05-1997 |
| | | NO 972459 A | 29-07-1997 |
| | | NO 972460 A | 29-05-1997 |
| | | PL 320462 A | 29-09-1997 |
| | | PL 320482 A | 29-09-1997 |
| | | SK 68997 A | 05-11-1997 |
| | | US 5672335 A | 30-09-1997 |
| | | US 5746995 A | 05-05-1998 |

420 Rec'd PCT/PTO 20 DEC 1999

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification⁶: A61K 49/04, 49/00 A1

(11) International publication number: WO 98/58679

(43) International publication date: December 30, 1998 (12/30/98)

(21) International file number: PCT/EP98/03658

(22) International application date: June 19, 1998 (6/19/98)

(30) Priority data: 97250190.2 June 20, 1997 (6/20/97) EP

(34) Countries for which the regional or international
application has been filed: AT, etc.

(71) Applicant (for all designated countries except US):
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-
13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/applicants (only for US):
SPECK, Ulrich [DE/DE]; Fürstendamm 20, D-13465 Berlin (DE).
VON BRENNDORFF, Irtel [DE/DE]; Hohlbeinstrasse 1, D-38106
Brunswick (DE).

(81) Designated countries: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,
CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, European Patent (AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

1987-12-20 11:32:45 USA

Published:

With international search report.

Before expiration of the time limit allowed for amendment of the claims. It will be republished if amendments are made.

(54) Title: USE OF INTRAVENOUS CONTRAST MEDIA FOR PROJECTION MAMMOGRAPHY

(57) Abstract

The invention relates to the use of intravenous contrast media for projection mammography as well as new devices for projection mammography. The invention therefore relates to the use of intravenous contrast media for the production of a diagnostic agent for projection mammography. Through the additional intravenous administration of contrast media, projection mammography achieves a sensitivity that is comparable to that of the most modern processes such as magnetic resonance tomography (MRT) while being considerably more versatile and avoiding the costs of MRT. The new process can be implemented simply and without special stress on the patients and provides a significant improvement in a) sensitivity to the detection of focal lesions in the breast, and b) additional information on the nature of lesions detected previously.

